

Klausimai ir atsakymai dėl kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra gadolinio, peržiūros

Europos vaistų agentūra užbaigė pacientams, kuriuos tiriant naudojamos kontrastinės medžiagos su gadoliniu, kylančios nefrogeninės sisteminės fibrozės (NSF) rizikos peržiūrą. Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad į informaciją apie šių vaistinių preparatų skyrimą pacientams reikia įtraukti kelias priemones, kuriomis būtų galima sumažinti su šių preparatų vartojimu susijusią NSF riziką.

Peržiūra atlikta pagal 31¹ ir 20² straipsniuose numatytas kreipimosi procedūras.

Kas yra kontrastinės medžiagos, kurių sudėtyje yra gadolinio?

Kontrastinės medžiagos, kurių sudėtyje yra gadolinio, tai – diagnostinės medžiagos, kurios naudojamos atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Šių medžiagų sudėtyje yra reto žemės metalo gadolinio, kuris naudojamas kaip kontrastą stiprinantis preparatas, kad būtų aiškiau matomas atliekant skenografiją gaunamas organizmo vidaus vaizdas. Šiuos vaistinius preparatus naudoja tik magnetinio rezonanso specialistai. Kontrastinė medžiaga pacientams sušvirksčiama prieš pat skenografiją arba jos metu.

Kontrastinių medžiagų, kuriose yra gadolinio, sudėtyje yra devynių skirtingų veikliųjų medžiagų: gadobeno rūgšties, gadobutolio, gadodiamido, gadofosveseto, gadopenteto rūgšties, gadotero rūgšties, gadoteridolio, gadoversetamido ir gadokseto rūgšties.

Daugumos iš šių vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteiktos pagal nacionalinę procedūrą. Dviejų iš šių preparatų – OptiMARK (gadoversetamido) ir Vasovist (gadofosveseto) – rinkodaros teisės galioja visoje Europos Sąjungoje (ES).

Kodėl kontrastinės medžiagos, kurių sudėtyje yra gadolinio, buvo peržiūrėtos?

Pirmą kartą kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra gadolinio, sąsaja su NSF nustatyta Danijoje ir Austrijoje 2006 m. sausio mėn., kai šios ligos atvejų buvo nustatyta inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams, kuriems buvo atliekamas MRT. NSF yra reta liga, kuria sergant sunkių inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams sustorėja oda ir jungiamieji audiniai. Ši liga gali pažeisti kelis organus, kaip antai kepenis, plaučius ir širdį.

2007 m. buvo pranešta apie daugiau šios ligos atvejų ir CHMP Farmakologinio budrumo darbo grupėje (PhVWP) buvo surengtos kelios diskusijos, kurių metu siekta nustatyti, kaip būtų galima sumažinti NSF riziką.

¹ Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnis, kreipimasis atsižvelgiant į Bendrijos interesus.

² Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnis.

2007 m. gruodžio mėn. sušaukta Diagnostinių preparatų mokslinių konsultacijų grupė (SAG) PhVWP nuomonei aptarti. SAG pritarė PhVWP, kad rizika susirgti NSF priklauso nuo vartojamos kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra gadolinio, rūšies ir patarė suskirstyti šias medžiagas į tris grupes:

- **didelės rizikos:** gadoversetamidas (OptiMARK), gadodiamidas (Omniscan) ir gadopenteto rūgštis (Magnevist, Magnegita ir Gado-MRT-ratiopharm);
- **vidutinės rizikos:** gadofosvesetas (Vasovist), gadokseto rūgštis (Primovist) ir gadobeno rūgštis (MultiHance);
- **nedidelės rizikos:** gadotero rūgštis (Dotarem), gadoteridolis (ProHance) ir gadobutrolis (Gadovist).

SAG taip pat atkreipė dėmesį, kad reikia suderinti informaciją apie šių medžiagų skyrimą pacientams, visų pirma apie jų naudojimą tiriant didelės rizikos grupėms priskiriamus pacientus, kaip antai nėščias ir žindančias moteris, vaikus, senyvo amžiaus žmones ir pacientus, kuriems atliekama kepenų transplantacija.

Vėliau, 2008 m. lapkričio mėn., Danijos vaistų kontrolės agentūra paprašė CHMP atlikti kontrastinių medžiagų su gadoliniu, kurių rinkodaros teisės buvo suteiktos ne pagal centralizuotą procedūrą, sukeltos NSF rizikos vertinimą ir rekomenduoti priemones, kuriomis būtų galima sumažinti šią riziką. Tuo pačiu metu Europos Komisija paprašė CHMP atlikti tokį pat medžiagų, kurių rinkodaros teisės suteiktos pagal centralizuotą procedūrą, vertinimą.

Kuriuos duomenis CHMP peržiūrėjo?

CHMP įvertino visą turimą informaciją apie NSF riziką, susijusią su kontrastinių medžiagų, kuriose yra gadolinio, vartojimu, ypač tų medžiagų, kurios naudojamos tiriant inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus, pacientus, kuriems atliekama kepenų transplantacija, naujagimius, kūdikius, senyvo amžiaus žmones bei nėščias ir žindančias moteris. Peržiūrėta ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu sukaupta informacija ir informacija, kurią pateikė vaistinius preparatus gaminančios bendrovės.

Kokias išvadas pateikė CHMP?

Atsižvelgdamas į šiuo metu turimų duomenų vertinimą ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją, CHMP pritarė SAG pasiūlytai kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra gadolinio, klasifikacijai į didelės, vidutinės ir nedidelės rizikos medžiagų grupes pagal jų keliamą NSF riziką. Tačiau remdamasis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, tyrimais su gyvūnais ir visame pasaulyje užregistruotų NSF atvejų skaičiumi, CHMP pripažino, kad didelės rizikos grupei priskirtų gadoversetamido ir gadodiamido keliamą NSF riziką yra didesnė nei vartojant šiai grupei priskirtą gadopenteto rūgštį. Komitetas taip pat padarė išvadą, kad dar vienas veiksnys, dėl kurio NSF rizika gali padidėti, yra šių vaistinių preparatų vartojimo būdas (pvz., jų dozė, vartojimo dažnis ir trukmė).

Siekdamas sumažinti NSF riziką, komitetas rekomendavo padaryti kelis informacijos apie šių vaistinių preparatų skyrimą pacientams pakeitimus, atsižvelgiant į šių medžiagų klasifikaciją pagal jų keliamą riziką.

Dėl didelės rizikos grupės kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra gadolinio, CHMP rekomendavo:

- jų nenaudoti tiriant sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus, pacientus, kuriems atliekama kepenų transplantacija, ir naujagimius iki keturių savaičių, kurių inkstai dar neišsivystę;
- tiriant vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus ir kūdikius iki vieno metų, naudoti ne didesnę kaip mažiausią rekomenduojamą kontrastinių medžiagų dozę ir skenografijas daryti ne mažiau kaip septynių dienų intervalu;
- siekiant apsaugoti kūdikius, ne mažiau kaip 24 valandas po to, kai sušvirkščinama didelės rizikos grupės medžiagos, nežindyti kūdikio;
- prieš naudojant šias medžiagas, visiems pacientams atlikti laboratorinius tyrimus, siekiant nustatyti, ar jų inkstų veikla nesutrikusi.

Dėl vidutinės ir nedidelės rizikos grupių medžiagų, CHMP rekomendavo:

- informaciją apie šių medžiagų skyrimą pacientams papildyti išpėjimais dėl jų naudojimo tiriant sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus ir pacientus, kuriems atliekama kepenų transplantacija;
- tiriant sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus, pacientus, kuriems atliekama kepenų transplantacija, naujagimius ir kūdikius iki vienu metų, naudoti ne didesnę kaip mažiausią rekomenduojamą kontrastinių medžiagų dozę ir skenografijas daryti ne mažiau kaip septynių dienų intervalu;
- sprendimą tęsti arba nutraukti žindymą ne mažiau kaip 24 val. po skenografijos turėtų priimti gydytojas ir motina;
- prieš naudojant šias medžiagas, visiems pacientams rekomenduojama atlikti laboratorinius tyrimus, siekiant nustatyti, ar jų inkstų veikla nesutrikusi.

Be to, į informaciją apie visų kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra gadolinio, skyrimą pacientams reikėtų įtraukti:

- išpėjimą, kad senyvo amžiaus žmonėms gali kilti itin didelė NSF rizika, nes jų inkstai ne tokie pajėgūs pašalinti gadolinį iš organizmo;
- sakinį apie tai, kad įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti rekomendaciją pradėti hemodializę (kraujo valymo procedūrą) siekiant išvengti NSF arba ją išgydyti pacientams, kuriems hemodializė dar neatliekama, nėra;
- informaciją apie užregistruotus NSF atvejus pagal kiekvieną medžiagą.

CHMP taip pat rekomendavo atlikti tolesnius iš kontrastinių medžiagų su gadoliniu išskiriamo gadolinio ilgalaikio kaupimosi žmogaus organizmo audiniuose (pvz., kauluose) tyrimus.

Pranešimas, kuriame pateikiami pagrindiniai šios peržiūros duomenys, bus išplatinti gydytojams nacionaliniu lygmeniu.

Kokios rekomendacijos pacientams ir vaistus skiriantiems gydytojams?

- Kontrastinės medžiagos tebėra tinkamos diagnostinės medžiagos, kurias galima vartoti pacientams, kuriems atliekamas MRT tyrimas, tačiau gydytojai turėtų žinoti apie su jomis susijusią NSF riziką, ypač inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams ir kitoms didelės rizikos grupėms priskiriamiems pacientams.
- Šiuos vaistinius preparatus galima vartoti tik vadovaujantis atnaujinta informacija apie jų skyrimą pacientams.
- Gydytojai paciento mediciniuose dokumentuose turėtų užrašyti naudotų kontrastinių medžiagų rūšį ir dozę.
- Pacientai, kurie turi kokių nors klausimų, turėtų pasikalbėti su savo gydytoju.

Europos Komisija sprendimą paskelbė 2010 m. liepos 1 d.